

ХАРАКТЕР ИММУННЫХ ПЕРЕСТРОЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ

Н.Н. Попов¹, Е.В. Огнивенко¹, Е.А. Романова²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков

РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучение характера иммунных расстройств у больных острым гнойным гайморитом, состояния общего и местного иммунитета до и после лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с неосложненным течением острого гнойного гайморита (22 человека); 2 группа – пациенты с острым гнойным гайморитом, осложненным хронизацией процесса или сложением со стороны бронхолегочной системы (20 человек). Острый гнойный верхнечелюстной синусит в случае неосложненного течения протекает не фоне активизации факторов местного и системного иммунитета. При склонности перехода острого гнойного синусита в хронический процесс существенной активации иммунных факторов не наблюдается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунные расстройства, острый гнойный гайморит

Актуальной проблемой ринологии на сегодняшний день являются воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух. Острые и хронические параназальные синуситы встречаются у людей всех возрастов [1]. Почти каждый восьмой человек в США болен или когда-нибудь болел синуситом [2]. По данным Безшапочного, Лобурця [3] количество пациентов ЛОР-стационара с заболеваниями носа и околоносовых пазух ежегодно увеличивается на 2% и на сегодня достигло 62%.

Вопросы патогенеза, течения, диагностики и лечения тесно связаны с изменениями в системе местного и общего иммунитета, с проблемой аллергизации организма [4]. Часто острые воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух приобретают хронический характер и характеризуются вялым, длительным течением, что ухудшает качество жизни. Это связано как с изменением вирулентности и резистентности микрофлоры, являющейся этиологическим фактором в возникновении синусита, так и со снижением иммунологической реактивности организма [5].

Рациональная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний строится с учетом иммунных нарушений в организме, их иммунопатогенеза. Характеру иммунных перестроек у больных верхнечелюстным синуситом посвящено ряд работ [6, 7, 8]. В основном они касаются содержания в секрете околоносовых пазух секреторного IgA, сывороточных IgM, IgA, IgG, а также концентрации этих иммуноглобулинов в сыворотке. При этом в литературе нет данных характеризующих степень иммунных перестроек в иммунной системе этих больных при оптимальном течении

заболевания и осложненном развитии хронического процесса со стороны ЛОР-органов или бронхолегочной системы. Такие сведения представляются весьма важными для выбора адекватной иммунотерапии и определения прогностических критериев развития инфекционных осложнений.

Целью работы было изучение состояния общего и местного иммунитета у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом до и после традиционного лечения.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка эффективных технологий реабилитации иммунной системы детей и взрослых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов», № госрегистрации Д.Р.Н. 015U002857.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 42 больных верхнечелюстным синуситом. Возраст больных составил от 18 до 50 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с неосложненным течением острого гнойного гайморита (22 человека); 2 группа – пациенты с острым гнойным гайморитом, осложненным хронизацией процесса или сложением со стороны бронхолегочной системы (20 человек). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Все больные проходили комплекс общеклинических исследований. Больным проводилась идентичная этиотропная, противовоспалительная, симптоматическая терапия (антибактериальные препараты пенициллинового или цефалоспоринового ряда, деконгестанты, антигистаминные препараты, муколитические препараты).

Микробиологические исследования

проводили по общепринятой технологии: посев на твердые и жидкие питательные среды с последующим выделением изолятов и их микроскопической, биохимической и серологической идентификацией. Идентификацию изолятов проводили в соответствии с положением Приказа МЗ СССР №535 [9] и согласно типсономических тестов определителя бактерий Берджи. Используемые методы исследований описаны в работах [9,10].

О состоянии общей иммунореактивности организма пациентов судили по популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови, концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной и кислородзависимой метаболической активности лейкоцитов, уровню комплемента, цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров крови.

Лимфоциты из крови выделяли на градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл.

Количественное содержание в крови $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+$, $CD25^+$ -клеток определяли методом непрямой мембранной иммуофлюоресценции.

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови и содержанием верхнечелюстных пазух определяли спектрофотометрическим методом.

Концентрацию ЦИК определяли методом селективной преципитации ПЭГ-600.

Фагоцитарную активность клеток крови определяли методом толстой капли. В качестве объекта фагоцитоза использовали инаktivированную суточную культуру стафилококка штамма 209. Определяли фагоцитарное число (количество фагоцитирующих клеток) и фагоцитарный индекс (среднее число поглощенных одной клеткой микробных тел).

Кислородзависимую метаболическую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, результаты учитывали морфологически и выражали в процентах формозанположительных клеток. О метаболическом резерве клеток судили по индексу соотношения индуцированного и спонтанного НСТ-теста.

Спонтанную цитокинпродуцирующую способность мононуклеаров крови изучали в культуре *in vitro* [11]. Культивирование клеток (2×10^4 кл/мл) осуществляли в 96-луночных плоскодонных планшетах в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки плодов коровы и 80 мкг/мл гентамицина при

37°C в атмосфере 5% CO_2 . Концентрацию цитокинов в культуральной среде определяли методом ИФА с использованием специальных тест-систем («Протеиновый контур», Санкт-Петербург и Cyteimmune).

Состояние местного иммунитета оценивали по содержанию лизоцима, β -лизинов, секреторного IgA и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в отделяемом верхнечелюстных пазух. Лизоцим определяли методом диффузии в агаре, содержание β -лизинов – по В.В. Хазановой и др., определение комплемента – по А.В. Караулову [12].

Активность клеток в продукции кислородных радикалов изучали хемилюминесцентным методом. Определяли спонтанную продукцию радикалов, при адгезии клеток на стекле, а также при адгезии и фагоцитозе.

Полученные данные подвергали общей статистической обработке и корреляционному анализу. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При поступлении в стационар пациенты 1 и 2 группы предъявляли жалобы на головную боль, тяжесть в голове, выделения из носа слизисто-гнойного характера, заложенность носа и повышение температуры тела (37,6-38,8°C).

При передней риноскопии у больных отмечалась гиперемия слизистой оболочки носа, на ее поверхности – участки десквамации эпителия, в среднем носовом ходе и на дне полости носа – гнойное отделяемое.

На рентгенограмме околоносовых пазух наблюдалось пристеночное утолщение слизистой оболочки (23 человек), наличие уровня жидкости (10 человек) или затемнения верхнечелюстных синусов (9 человек).

При микробиологическом исследовании отделяемого пазух у больных 1 группы чаще всего обнаруживалась монокультура (72%) – *S. pneumoniae* (55%): 10^4 - 10^5 КОЕ/мл; *M. catarrhalis* (15%): 10^2 - 10^3 КОЕ/мл; *H. influenzae* (22%): 10^4 - 10^5 КОЕ/мл; реже высевались *S. aureus*, *S. pyogenes* (8%): 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. Ассоциации этих микробов высевались в 28% случаев. Во 2 группе чаще высевались ассоциации (65%), включающие грамположительные бактерии *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* по 5%: 10^2 - 10^3 КОЕ/мл; грамотрицательные бактерии – *E.*

coli, P. aeruginosa – по 6%:10³-10⁴ КОЕ/мл; анаэробы – Peptostreptococcus, Bacteroides spp. – 15%: 10⁵-10⁶ КОЕ/мл; грибы – Candida 20%: 10²-10³ КОЕ/мл; Aspergillus 38%:10²-10³ КОЕ/мл. Монофлора высевалась в 35% случаев.

Изучение иммунитета больных с неосложненным течением показало, что при остром гнойном процессе в секрете слизистой околоносовых пазух наблюдается

повышение содержания секреторного IgA и всех классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). При этом в крови отмечалось повышение только концентрации IgM (табл. 1, 2.). В секрете верхнечелюстных синусов также наблюдается повышение количества лизоцима, β-лизинов, по сравнению с их содержанием в ротоглоточном секрете здоровых лиц (табл. 1.).

Таблица 1

Показатели местного иммунитета у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом (М±м)

Показатели (в секрете синусов)	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
sIgA г/л	0,30±0,03	0,68±0,03*	0,69±0,03*	0,47±0,04***	0,39±0,04**
IgA г/л	0,18±0,02	0,38±0,02*	0,37±0,02*	0,23±0,05**	0,23±0,05**
IgM г/л	0,17±0,02	0,29±0,03*	0,28±0,03*	0,22±0,04**	0,20±0,04**
IgG г/л	0,63±0,03	0,98±0,07*	0,94±0,03*	0,71±0,05**	0,69±0,05**
Лизоцим, мкг	458,6±26,9	603,4±36,4	596,4±36,7	523,7±29,6	506,8±30,1
β - лизины, %	24,7±3,4	34,9±4,6*	30,6±4,5	27,8±6,3	26,9±5,8

*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; **p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы;

***p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц и между показателями больных 1 группы и 2 группы

Исследования показали, что острый воспалительный процесс в верхнечелюстном синусе протекает на фоне устойчивой тенденции повышения количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической

крови, числа CD3⁺-клеток и CD4⁺-клеток, достоверного повышения числа активированных лимфоцитов (CD25⁺-клеток) и В-лимфоцитов (CD19⁺клеток) (табл. 2.).

Таблица 2

Показатели системного иммунитета у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом (М±м)

Показатели (в секрете синусов)	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты, абс.ч/л. (х/10 ⁹)	6,37±0,57	7,03±0,65	6,54±0,58	6,65±0,58	6,41±0,59
Лимфоциты, %	30,9±1,16	33,7±1,38	31,0±1,31	31,2±1,26	30,8±1,27
абс.ч/л (х/10 ⁹)	1,96±0,15	2,37±0,18	2,06±0,12	2,07±0,18	1,97±0,15
CD3 ⁺ - кл, %	62,5±2,56	68,3±3,51	65,8±3,43	65,4±2,83	62,9±2,79
CD4 ⁺ - кл, %	37,7±1,95	42,1±2,81	41,1±2,73	39,2±1,96	37,7±1,89
CD8 ⁺ - кл, %	19,3±1,27	19,8±1,53	19,6±1,51	19,4±1,31	19,0±1,46
CD19 ⁺ - кл, %	18,1±1,46	25,6±1,87*	24,7±1,58	21,6±1,57	19,7±1,58
CD25 ⁺ - кл, %	5,8±0,50	12,4±1,31*	11,9±1,32*	8,1±0,61	7,2±0,65
CD16 ⁺ - кл, %	8,1±0,71	8,5±0,76	8,3±0,75	8,2±0,73	8,2±0,71
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ - кл	3,45±1,75	2,67±2,69	2,66±2,5	3,02±2,2	3,19±2,18
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ - кл	10,7±1,53	5,5±2,41*	5,53±2,37*	8,07±1,49**	8,73±1,7**
ЦИК, г/л	1,2±0,08	1,6±0,12	1,6±0,13	1,5±0,13	1,5±0,13
IgA г/л	1,7±0,16	1,9±0,18	1,9±0,18	1,8±0,17	1,8±0,17
IgM г/л	1,8±0,18	2,7±0,29	2,7±0,29	2,2±0,18	2,1±0,18
IgG г/л	12,6±1,14	13,1±1,23	16,4±1,26	12,5±1,17	12,7±1,19
Ф.Ч., %	62,5±2,61	71,4±2,65*	70,2±2,58*	64,6±2,62	63,1±2,61
Ф. Инд.	6,4±0,32	9,2±0,36*	9,0±0,31*	7,72±0,33	6,7±0,34
НСТ-тест сп, %	11,6±1,08	18,4±1,91*	17,8±1,92*	14,5±1,23	12,7±1,24
НСТ-тест инд, %	28,1±2,05	34,7±2,10*	34,1±2,*	29,8±2,13	28,6±2,11
Комплемент, у.е.	1,4±0,12	2,3±0,18*	2,1±0,16*	1,8±0,16	1,7±0,16

*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; **p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы

У больных наблюдается достоверное повышение фагоцитарной активности лейкоцитов (фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса), продукции клетками активных форм кислорода (табл. 2, 4.). В крови этих больных наблюдались повышенные значения комплемента (табл. 2.).

Мононуклеары крови больных верхнечелюстным синуситом продуцируют количества ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα в 1,4-1,9 раза больше, чем здоровых лиц (табл. 3.). Среди изученных цитокинов в наибольшей степени усиливалась продукция ИЛ-1β.

Таблица 3

Активность продукции цитокинов мононуклеарами крови больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом (M±m)

Цитокины, пг/мл	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1β	124,5±22,3	263,5±29,4*	168,4±22,1*	227,7±29,5*	157,3±24,1
ФНОα	243,6±31,7	343,5±35,6*	271,5±30,6	304,0±36,4	256,4±35,3
ИЛ-6	169,7±27,9	255,7±29,7*	89,4±30,2	239,8±29,6*	183,5±29,8**

*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; **p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы.

Таблица 4

Активность мононуклеаров крови в продукции кислородных радикалов (M±m)

ХЛ, имп./кл./мин.	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Спонтанная	0,42±0,05	0,89±0,09*	0,73±0,08*	0,52±0,06**	0,047±0,06***
2. При адгезии	2,67±0,27	4,04±0,43*	3,86±0,41*	2,99±0,31**	2,79±0,31**
3. При адгезии и фагоцитозе	5,14±0,40	6,73±0,42	6,67±0,46	5,85±0,56	5,80±0,57

*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; **p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы,

***p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц и между показателями больных 1 группы и 2 группы

По окончании курса терапии показатели местного и системного иммунитета больных оставались на высоких значениях. У обследованных людей наблюдалась тенденция к повышению уровня сывороточного IgG. Полученные данные указывают на то, что острый гнойный верхнечелюстной синусит в случае неосложненного течения протекает не фоне активизации факторов местного и системного иммунитета.

У больных 2 группы существенной активации иммунных факторов в начале заболевания не наблюдалось (табл. 1, 2, 3, 4.). Это касалось как показателей местного так и системного иммунитета. Между больными 1 и 2 группы наибольшие различия в показателях иммунитета проявлялось в уровне секреторного IgA, концентрации сывороточного IgM, фагоцитарной активности лимфоцитов крови, их способности продуцировать активные формы кислорода. У больных 2 группы к окончанию срока лечения также не происходило повышения концентрации в сыворотки крови IgG, как это отмечалось у больных 1 группы.

Способность мононуклеаров крови больных 1 и 2 группы продуцировать ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6 не различалась.

Таким образом, достаточная активизация иммунных сил в начале заболевания позволяет эффективно нейтрализовать микробы и не допускает генерализации инфекции. Недостаточная активация защитных сил организма создает предпосылки для хронизации заболевания. Недостаточная активизация иммунных факторов является проявлением слабой иммунореактивности организма, которая может быть наследственной, генетически детерминированной или возникает под влиянием хронической инфекции в других

органах и системах (хронический бронхит, хронический пиелонефрит), соматических заболеваний (сахарный диабет, эндокринопатии, тиреопатии, ревматоидный артрит и др.).

Слабая иммунореактивность создает условия для обсемененности организма микробами. У больных 2 группы чаще выявлялись микробные ассоциации, чем у 1 группы. В свою очередь высокая обсемененность слизистой ротоглотки служит фактором снижения местного иммунитета.

Полученные данные указывают на целесообразность включения в лечение больных 2 группы, у которых риск развития хронического процесса больше, иммуностимулирующую терапию. Полученные данные позволяют также выделить прогностические критерии развития инфекционных осложнений. Такими могут быть сопутствующая хроническая патология, частое переохлаждение организма, работа на вредном производстве, контакт с аллергенными веществами и др.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение острого верхнечелюстного синусита в 1 группе характеризуется яркой симптоматикой, быстрым развитием и короткими сроками течения. Острый гнойный гайморит во 2 группе протекает с постепенным нарастанием симптомов и более длительно.
2. У больных 1 группы при микробиологическом исследовании преимущественно обнаруживается монофлора. У пациентов 2 группы чаще высеваются бактериальные ассоциации.
3. Острый гнойный верхнечелюстной синусит в случае неосложненного

течения протекает на фоне выраженной активизации факторов местного и системного иммунитета. При склонности перехода острого гнойного синусита в хронический процесс существенной активации иммунных факторов не наблюдается.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Представляется важным разработка для 2 группы больных адекватной иммуностимулирующей терапии, а также определения факторов и условий, которые действуют ингибирующе на иммунные факторы организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Л.Г. Лобные пазухи. - Ростов на Дону: Феникс. - 2000. - 512 с.
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Козлов В.С. Заболевание носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия. - М.: Коллекция «Совершенно секретно». - 2003. - С. 164-171.
3. Безшапочный С.Б., Лобурец В.В. // Ринология. - 2002. - № 2. - С. 3-10.
4. Заболотный Д.И., Луценко В.И., Розкладка А.И. // Ринология. - 2003. - № 2. - С. 26-29
5. Антонив В.Ф., Кравченко Д.В., Кравченко А.В. и др. // Вестник оториноларингологии. - 1998. - № 3. - С. 28-30.
6. Мельников О.Ф., Кишук В.В., Шматко В.И. и др. // Иммунология та алергологія. - 2001. - № 2. - С. 115-118.
7. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Кильсенбаева Ф.А., и др. // Рос. ринология. - 2002. - № 2. - С. 127-129.
8. Ghazarian A., Garner W.L. // Exp. Mol. Pathol. - 2000. - Vol. 69. - № 3. - P. 242-247.
9. Приказ МЗ СССР №535 от 22.04.85 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». - Москва. - 1985. - 38 с.
10. Поздеев О.И. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского. - М.: Тэотар-Мед. - 2001. - 768 с.
11. Лыков А.П., Сахнов Л.В., Козлов В.А. // Иммунология. - 1998. - № 1. - С. 57-59.
12. Клиническая иммунология. / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Московское информационное агентство. - 1999. - С. 350-351.

ХАРАКТЕР ІМУННИХ ПЕРЕБУДОВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ

М.М. Попов¹, О.В. Огнівенко¹, О.А. Романова²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

РЕЗЮМЕ

Метою роботи було дослідження характеру імунних перебудов у хворих на гострий гнійний гайморит, стану загального та місцевого імунітету до і після лікування. Хворі були розділені на 2 групи: 1 група – хворі з неускладненим перебігом гострого гнійного гайморита (22 пацієнта); 2 група – хворі з гострим гнійним гайморитом, ускладненим хронізацією процесу або ускладненням з боку бронхолегеневої системи (20 пацієнтів). Гострий гнійний верхньощелепний синусит у випадку неускладненого перебігу протікає на фоні активізації факторів місцевого і системного імунітету. При хронізації процесу суттєвої активації імунних факторів не спостерігається.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунні розлади, гострий гнійний гайморит

CHARACTER OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE PURULENT MAXILLITIS

N.N. Popov¹, E.V. Ognivenko¹, E.A. Romanova²

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov

SUMMARY

The purpose of the research was the study of immune disorders in patients with acute purulent maxillitis, the study of general and local immune reactions before and after treatment. 42 patients with acute purulent maxillitis have been studied. They were divided into 2 groups: the 1-st group consisted of 22 patients with maxillitis without complications. The 2-nd group (20 patients) had maxillitis with complications. The acute purulent maxillitis in the 1-group is proceed with local and general immunity factors activation. Patients from 2-nd group didn't show immune factors' activation.

KEY WORDS: immune disorders, acute purulent maxillitis